

Adoptieve T cel therapie

Gepubliceerd: 02-03-2017 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

1. Primaire doelstelling is het evalueren van veiligheid en toxiciteit van ACT met nivolumab volgens de CTCAE 4.0 criteria. 2. Secundaire doelstellingen omvatten de evaluatie van klinische respons volgens RECIST 1.1 criteria en immuun gerelateerde...

Ethische beoordeling	Afgewezen
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Metastasen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON45469

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ACTME

Aandoening

- Metastasen

Synoniemen aandoening

huidkanker, melanoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Bristol-Myers Squibb

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: melanoom, TIL

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire doel van deze fase I/II klinische studie is om de veiligheid en toxiciteit van tumor infiltrerende lymfocyten in combinatie met interferon-alfa injecties en anti-PD1 infusies te evalueren op basis van de CTCAE 4.0 criteria.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire doelstelling van deze studie is de evaluatie van klinische respons volgens RECIST 1.1 criteria en immuun gerelateerde respons criteria (irRC) en de totale overleving (OS). Klinisch voordeel wordt gedefinieerd als stabiele ziekte (SD), partiele respons (PR), of volledige respons (CR).

Aanvullend zal een aantal immuunparameters in bloed en serum van de patiënt worden geëvalueerd in relatie tot de klinische respons.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Patienten met een irresectabel stadium III/IV melanoom hebben een zeer slechte prognose met een mediane overleving van 6-9 maanden. Ondanks de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen en behandelingen, is verdere verbetering nodig. Onlangs publiceerden we de resultaten van onze klinische studie bij uitgezaaide melanoompatienten die behandeld werden met adoptieve T-cel transfusie in combinatie met een lage dosis interferon-alfa. Deze behandeling was veilig en vijf van de tien behandelde patiënten toonden een klinische verbetering. Van deze T-cellen was de meerderheid PD-1 positief. Door de interacties van PD-1 en PD-L1 of PD-L2 te blokkeren met een anti-PD1 antilichaam (nivolumab), zou de anti-tumorreactiviteit van de T-cellen sterk kunnen verbeterd. Wij denken dat het klinisch voordeel van ACT kan worden verhoogd door dit te combineren met nivolumab omdat dit zowel de tumorreactiviteit van de normaal voorkomende tumor infiltrerende cellen als die van de adoptieve geïnfundeerde T-cellen zal verhogen. Daarnaast is er al klinische effectiviteit van anti-PD1 gerapporteerd bij ipilimumab-refractoire stadium IV melanoom patiënten. Dit indiceert dat dit antilichaam een andere vorm van tumor-reactieve T cellen kan

activeren en dat tevens ipilimumab-refractaire patienten baat kunnen hebben van behandeling middels ACT en nivolumab.

Doel van het onderzoek

1. Primaire doelstelling is het evalueren van veiligheid en toxiciteit van ACT met nivolumab volgens de CTCAE 4.0 criteria.
 2. Secundaire doelstellingen omvatten de evaluatie van klinische respons volgens RECIST 1.1 criteria en immuun gerelateerde respons criteria (irRC) en algehele overleving (OS).
- Aanvullend zullen immuun gerelateerde parameters worden geanalyseerd in het bloed van de patiënten en in de T-cellen die worden gebruikt voor intraveneuze infusie.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase I/II klinisch studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Een metastase zal worden verwijderd om tumor infiltrerende lymfocyten te kweken en eventueel ook een autologe tumorcellijn. Zeven dagen voor de eerste TIL infusie start de patiënt met injecties met interferon-alfa die worden voorgezet gedurende in totaal 11 weken. T-cellen worden toegediend als drie opeenvolgende infusies met elk een interval van drie weken. Als de patiënt geen progressieve ziekte heeft bij de evaluatie na de eerste cyclus van drie T-cel infusies plus interferon-alfa, dan kan een tweede cyclus van T-cel infusies met interferon-alfa worden toegediend, die precies zo zal worden toegediend als de eerste cyclus. Vier weken voor de start van de eerste T-cel infusie zal worden gestart met anti-PD1 (nivolumab) infusies, deze zullen gedurende de gehele periode om de 2 weken gegeven worden. Indien de patiënt hier klinisch voordeel van ondervindt kan er in samenspraak met de behandelend arts voor gekozen worden om de behandeling met nivolumab ook na de T-cel infusies nog te continueren.

Inschatting van belasting en risico

Ingeschatte risico's voor de patiënt:

Ondanks de recente ontwikkelingen met betrekking tot nieuwe behandelopties waaronder BRAF-remmers (vemurafenib) en anti-CTLA4 en PD-1 antilichamen (ipilimumab, nivolumab) hebben patiënten met uitgezaaid melanoom nog steeds een slechte prognose. Uit resultaten van studies in melanoompatienten behandeld met tumor infiltrerende T-cellen (TIL) infusies uitgevoerd in drie onafhankelijke centra in het buitenland (NIH, Bethesda, USA, Sheba Hospital, Israel en Herlev Hospital, Copenhagen, Denemarken) en in het NKI te Amsterdam en onze eigen vergelijkbare studie waarbij tumorreactieve T-cellen worden geïnfundeerd tonen aan de Adoptieve T-celtherapie (ACT) een veelbelovende behandeloptie is, waarbij afhankelijk van de voorbehandeling (lymfopenie inducerende

conditionering) in de helft van de behandelde patiënten een respons kan worden verkregen. Belangrijk is dat de verkregen response na ACT vaak duurzaam is en de belasting en bijwerkingen beperkt zijn. De meerderheid van de gemelde bijwerkingen in de eerder genoemde studies kunnen worden toegeschreven aan de uitgebreide lymfodepleterende voorbehandeling en/of hoge doseringen IL-2 die worden toegepast in deze protocollen. Deze conditionering en behandeling met IL-2 worden niet toegepast in ons protocol, waardoor de gerelateerde risico's na behandeling minimaal zijn. Melanoom-reactieve T-cellen kunnen ook reactief zijn tegen specifieke antigenen aanwezig op goedaardige melanocyten en andere niet-kwaadaardige cellen wat kan resulteren in autoimmuun verschijnselen zoals vitiligo. Overige bijwerkingen na behandeling met melanoom-reactieve T-cellen is echter niet waargenomen in onze fase I/II trial en ook niet gerapporteerd voor de patiënten die met een vergelijkbaar protocol zijn behandeld in de VS, Israël en Denemarken.

Graad 3-4 bijwerkingen door behandeling met Nivolumab zijn zeldzaam. De meeste bijwerkingen die optreden zijn immuungerelateerde bijwerkingen aan de huid, lever, nieren, darmstelsel, longen en endocriene organen.

Belasting voor de patient:

Voor behandeling zal de patient een operatie ondergaan waarbij een makkelijk toegankelijke metastase zal worden verwijderd. Voor het generen van tumorspecifieke T cellen en voor evaluatie van de immuunrespons zal een aantal bloedafnames worden verricht. Voor de eerste T cel infusie start de patient met dagelijkse subcutane injecties van IFN-alfa en deze zullen in totaal gedurende twaaf weken worden gegeven. In totaal zullen drie T-cel infusies met een tussenpoze van drie weken worden gegeven. Indien er op het moment van evaluatie na de eerste cyclus geen progressieve ziekte wordt waargenomen, kan een tweede cyclus van drie T-cel infusies worden gegeven exact hetzelfde als de eerste cyclus. Tijdens de eerste cyclus van drie T cel infusies zal de patient gedurende de eerste infusie 24 uur worden opgenomen. Indien er geen complicaties optreden volstaat een dagbehandeling voor toediening van de tweede en derde gift van de eerste cyclus en de gehele tweede cyclus.

Vier weken voor de start van de eerste T cel infusie zal patient starten met een tweewekelijkse nivolumab infusie, bij positief effect kan deze behandeling twee jaar worden voortgezet.

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333 ZA
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333 ZA
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Leeftijd * 18 jaar
2. Histologisch of cytologisch bewezen gemetastaseerd huidmelanoom
3. Melanoom moet passen binnen een van de volgende stadia volgens AJCC 2009 stadiering:
 - Niet resectabel regional gemetastaseerd emlanoom, stadium III volgens de AJCC 2009 classificatie
 - Stadium IV melanoom, d.w.z. op afstand gemetastaseerde ziekte en normaal LDH
4. Patienten met hersenmetastasen moeten tenminste 2 maanden neurologisch stabiele zijn en mogen geen dexamethason gebruiken
5. Aanwezigheid van meetbare ziekte volgens RECIST versie 1.1
6. Een verwachte overleving van tenminste 3 maanden
7. WHO prestatie score van *1
8. Binnen de afgelopen twee weken voor de eerste dag van de studie moeten de lab parameters binnen de normale range vallen, behalve de volgende lab warden, deze moeten binnen de hieronder aangegeven grenzen vallen:
Lab Parameter Range
Hemoglobine * 6,0 mmol/l
Granulocyten * 1,500/μl
Lymphocyten * 700/μl
Bloedplaatjes * 100,000/μl

Creatinine klaring * 60 min/ml

Serum bilirubine * 40 mol/l

ASAT en ALAT * 5 x the normal upper limit

LDH * 2 x the normal upper limit

9. Testen op virussen:

- Negatief voor HIV type *, HTLV en TPHA

- Geen HBV antigenen of antilichamen tegen HBc in het serum

- Geen antilichamen tegen HCV in het serum

10. Patient is in staat en bereid om een geschreven toestemming te tekenen.

11. Voorgaande behandeling is toegestaan, zo ook met anti-PD1. Systemische behandelingen moeten echter wel tenminste vier weken voor deelname aan de studie zijn beëindigd.

Radiotherapie en targeted therapie moeten tenminste twee weken voor deelname aan de studie zijn beëindigd.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patienten met hersenmetastasen die neurologisch instabiel en/of dexamethason gebruiken

2. Klinisch significant hartfalen (NYHA klasse III of IV)

3. Andere serieuze of chronische ziekten, bijvoorbeeld actieve infecties die het gebruik van antibiotica behoeven, bloedziekte, of andere condities die behandeling behoeven met medicatie die niet samengaat met de studiemedicatie

4. Actieve immuundeficiënte of auto-immuunziekte die behandeling met immuunsuppressiva behoeft. Vitiligo is geen exclusie criterium

5. Andere maligniteit gedurende de 2 jaar voorafgaand aan studiedeelname, behalve de behandeling van niet-huid melanoom en in situ cervixcarcinoom

6. Mentale beperking die de mogelijkheid om geschreven toestemming te geven en te voldoen aan studievereisten vermindert

7. Gebrek aan mogelijkheden om mee te doen aan follow-up

8. Zwangerschap of het geven van borstvoeding

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Zal niet starten
Aantal proefpersonen: 25
Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Generieke naam: Somatische cellen autoloog
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Opdivo
Generieke naam: Nivolumab
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Roferon A
Generieke naam: Interferon alfa-2a
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 02-03-2017
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Afgewezen
Datum: 22-03-2017
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2016-004426-41-NL
CCMO	NL59778.000.17